Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. R. Schorer

# Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung von Lactat nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma unter der Therapie von Aprotinin und Xantinolnicotinat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
GERHARD ENSSLIN
aus Randerath

1981

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. R. Schorer

# Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels unter besonderer Berücksichtigung von Lactat nach isoliertem Schädel-Hirn-Trauma unter der Therapie von Aprotinin und Xantinolnicotinat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
GERHARD ENSSLIN
aus Randerath

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. K. Voigt

1. Berichterstatter: Prof. Dr. J. Hausdörfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Heller

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinem ärztlichen Lehrer und Vorbild

Prof. Dr. W. Knoth in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS


Einleitung 1

A) Methodik 3

1) Untersuchte Tiere 3

2) Traumaapllikation 4

3) Vorgehen 4

B) Untersuchungsmethode 7

1) Gewinnung des Gewebes 7

2) Biochemische Bestimmungen 7

a) Fructose-1.6-diphosphat

b) Dihydroxyacetonphosphat DAP

c) Glycerinaldehyd-3-phosphat GAP

d) Glucose

e) L-Lactat

f) ATP

3) Statistik 13

C) Ergebnisse 15

1) Fructose-1.6-diphosphat 15

2) Dihydroxyacetonphosphat DAP 16

3) Glycerinaldehyd-3-phosphat GAP 17

4) Glucose 17

5) Lactat 18

6) ATP 19

7) Blutgasanalysen 19

8) Atemfrequenz, Herzfrequenz und Körpertemperatur 19

D) Diskussion 29

1) Pathophysiologie des Hirnödems nach SHT 29

2) Energie- und Kohlenhydratstoffwechsel nach einem SHT 33

3) Das SHT und dessen Therapie 38

4) Trasylol-Therapie nach Schädel-Hirn-Trauma 40

5) Complamin-Therapie nach Schädel-Hirn-Trauma 44

E) Zusammenfassung 49

F) Anhang 50

## Einleitung

Das Schädel-Hirn-Trauma ist mit den Extremitätenverletzungen die häufigste aber bei weitem einschneidenste Verletzung bei Verkehrsunfällen. (Brindle 1970) Auch technische Veränderungen wie der Einbau von Pufferzonen und Sicherheitsgurten am Auto konnten den deutlichen Anstieg von Schädel-Hirn-Traumen, denen vor allem die wachsende Zahl von Motorradfahrern ausgesetzt ist, nur mindern.

Eine Einteilung der Hirntraumen erfolgt klinisch aus praktischen Gründen in Commotio, Contusio und Compressio Cerebri. Klinische Zeichen einer Hirnschädigung sind neurologische Ausfälle, Herdsymptome, EEG-Veränderungen, vegetative Entgleisungen und Bewußtseinsstörungen, wobei der Schweregrad der Schädigung sich nicht eindeutig mit dem klinischen Bild korrelieren läßt (Gobiet 1977). Pathophysiologisch unterteilen wir eine Contusio Cerebri in eine primäre mechanische Schädigung des Hirngewebes durch unmittelbare Gewalteinwirkung und in eine darauf folgende sekundäre Läsion des betroffenen Gebiets in Form von Ödemen, Blutungen und Nekrosen. Für den Kliniker ist es entscheidend, die auf die Contusio folgenden Schädigungen möglichst gering zu halten.

Therapeutisch haben sich folgende Methoden (Girke, Fuchs, Gobiet) durchgesetzt: Osmotherapie, gefäßabdichtende Therapie, Onkotherapie, Steoridtherapie, diuretische Therapie sowie natürlich allgemeine Maßnahmen wie $O_2$-Beatmung usw.

Wir setzten im Tierexperiment bei Meerschweinchen ein möglichst standardisiertes SHT und untersuchten den Verlauf der Schädigung unter Therapie von

COMPLAMIN$^R$ (generic name: Xantinol-nicotinate)

7- 2-Hydroxy-3-(N-2-hydroxyäthyl-N-methylamino)-propyl -1,3-dismethylxanthin-pyridin-3-carboxylat

und TRASYLOL$^R$ (Aprotinin)

Durch Freisetzung von intra- und später extrazellulären Proteinasen kommt es beim SHT zur Zersetzung der Mitochondrienwand und damit auch zur Blockierung der darin ablaufenden Atmungskette und folglich auch des aeroben Stoffwechsels (Gänshirt, Lübbers 1972).

Man hofft über eine Therapie mit Trasylol$^R$ einem Proteinaseninhibitor, diesen Prozeß unterbrechen zu können; gleichzeitig wird die Blutungsneigung vermindert (Groß 1966, Nordström. Amris) (Haberland, Koslowski 1972)

Von der Complamintherapie erhofft man sich eine bessere Durchblutung der Endstrombahn des Gehirns und damit auch eine bessere nutritive Versorgung der geschädigten Areale (Brenner 1972).

In der Klinik dienen zur Messung der Therapieeffizienz der Neurologische Status und andere Tests (EEG).
Im Tierversuch zeigen Stoffwechselparameter, darunter besonders das Lactat, die Wirksamkeit eines Therapeutikums an. In dieser Arbeit wurden nach Setzen eines standardisierten SHT die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels gemessen: Fructose-1.6-diphosphat Lactat, Glucose, Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd -3-phosphat. Außerdem wurde ATP bestimmt und durch Herzpunktion Ventrikelblut zur Blutgasanalyse gewonnen.

## A) Methodik und Material

### 1) Untersuchte Tiere

Insgesamt wurden 267 weibliche Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 816 g untersucht. Von diesen starben 54 (= 20%) während der Versuche.
Wir unterteilen in drei Gruppen:

Gruppe 1: sog. Nullgruppe (Tiere mit Trauma ohne Therapie)
73 Tiere, 20% Letalität während des Versuchs

Gruppe 2: Complamin-Gruppe (Tiere mit Trauma und Therapie)
94 Tiere, 24% Letalität während des Versuchs

Gruppe 3: Trasylol-Gruppe (Tiere mit Trauma und Therapie)
100 Tiere, 16% Letalität während des Versuchs

2) Traumaapplikation

Zur Traumatisierung wurde ein Rohr exact auf die Protuberantia occipitalis der Meerschweinchen aufgesetzt. Darin befand sich ein Metallbolzen, der die Tiere mit einer konstanten Kraft von 1,5 Joule traumatisierte.

3) Vorgehen

12 Stunden vor dem Trauma wurde den Tieren die Nahrung entzogen, Wasser ad libitum. Sie kamen in Einzelkäfige bei einer Raumtemperatur von 25°C. Um den circumdianen Veränderungen des Stoffwechsels beim Meerschweinchen Rechnung zu tragen, wurde zur Traumatisierung eine Zeit von etwa 15 Uhr am Nachmittag eingehalten. Vor der Narkose wurden alle Tiere gewogen, nach Aussehen beschrieben und Puls und Temperatur (rektal) gemessen. Die Narkose erfolgte dann intraperitoneal mit Nembutal$^{R}$ (3 mg/100 g). Um ca. 15.30 wurden die Tiere 3 mal in 5 Minuten-Abständen mit 1,5 Joule auf die Protuberantia occipitalis traumatisiert. 5 Minuten später erfolgte die Therapie mit intraperitonealen Injektionen; in den jeweiligen Gruppen:

Gruppe 1 (Nullgruppe): physiologische Kochsalzlösung in gewichtsäquivalenter Dosis

Gruppe 2 (Complamingruppe): 3 g/70 kg Complamin

Gruppe 3 (Trasylolgruppe): 3 Mill. KIE/70 kg Trasylol

Lediglich in der Trasylol-Gruppe gaben wir 12 Std. nach Traumaapplikation eine Erhaltungsdosis von 1,5 Mill. KIE/70 kg an Trasylol. 24 Std. nach dem SHT wurden wieder Temperatur und Puls gemessen und mit Nembutal$^{R}$ (3 mg/100 g) narkotisiert.

Das Blut zur Blutgasanalyse wurde durch intracardiale Punktion des linken Ventrikels gewonnen und das Punktat innerhalb einer Viertelstunde analysiert. Unmittelbar anschließend wurden die Tiere mit einer großen Schere blitzschnell dekapitiert und der Schädel sofort in flüssigen Stickstoff getaucht. Das Gehirn läßt sich dann tiefgefroren mit chirurgischer Säge, scharfem Löffel und Hammer und Meißel aus der Kalotte entfernen.

Von der Setzung des SHT-Traumas bis zur Dekapitation vergehen 24 Stunden. Die Therapie beginnt unmittelbar nach dem Trauma. Die 5 ml Spritze zur Blutgasanalyse ist innenwandig mit Heparin benetzt, wird unmittelbar nach der linksventrikulären Punktion eisgekühlt und die Blutgasparameter innerhalb einer Viertelstunde in einem Analysator der Firma AVL ("Gas Check") bestimmt.

Zeitliches Vorgehen

| Zeit | | | |
|---|---|---|---|
| 4 Uhr | Nahrungskarenz, Gewichtsbestimmung, Einzelkäfige | | |
| 16 Uhr (12 Std später) | Puls, Körpertemperatur, Injektion von Nembutal$^{R}$ (3 mg/100 g) intraperitoneal, Traumatisierung 3 mal innerhalb 15 Minuten | | |
| | Nullgruppe | Complamingruppe | Trasylolgruppe |
| 16.20 | Injektion von physiol. NaCl | Injektion von 3g/70kg Complamin | Injektion von 3 Mill KIE/70kg Trasylol |
| 4 Uhr | -- | -- | Erhaltungsdosis Trasylol 1,5 Mill KIE/70kg |
| 16.00 12 Std später | Injektion von Nembutal$^{R}$ | Injektion von Nembutal$^{R}$ | Injektion von Nembutal$^{R}$ |
| 16.15 | Herzpunktion Dekapitation | Herzpunktion Dekapitation | Herzpunktion Dekapitation |
| 16.30 | Blutgasanalyse | Blutgasanalyse | Blutgasanalyse |

B) Untersuchungsmethode

1) Gewinnung des Gewebes

Um sämtliche Stoffwechselvorgänge im Gehirn unmittelbar nach der Dekapitation sofort zu unterbrechen, bedienten wir uns des sog. Frierstopverfahrens. Der Meerschweinchenschädel wird sofort nach der Dekapitation in ein Dewar-Gefäß mit flüssigem Stickstoff getaucht. Mit scharfen Löffeln ließ sich das Hirngewebe gut aus der Kalotte lösen, wobei fortlaufend mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde. Das tiefgefrorene Hirngewebe wurde in einem Porzellanmörser zerstößelt und in vorgekühlte Zentrifugengläser mit Perchlorsäure abgewogen. Nach der Enteiweißung wurden dann die Stoffwechselparameter photometrisch untersucht.

2) Biochemische Bestimmungen

Folgende Stoffwechselparameter wurden im Hirngewebe bestimmt:

a) Fructose - 1.6 - diphosphat
b) Dihydroxyacetonphosphat (DAP)
c) Glycerinaldehyd - 3 - phosphat (GAP)
d) Glucose
e) Lactat
f) ATP (Die Auswertung der Adenosintriphosphatergebnisse sind in der Inaugural-Dissertation von Gerhard Mayer nachzulesen.)

Aus dem durch Herzpunktion gewonnenen Blut werteten wir die Ergebnisse der Blutgasanalyse nach dem Heisler-Schorer Nomogramm aus (Heisler - Schorer 1970).

a) Fructose - 1.6 - diphosphat im Gewebe

b) Dihydroxyaceton - phosphat DAP

c) Glycerinaldehyd - 3 - phosphat GAP

Zur Bestimmung von Fructose - 1.6 - diphosphat, DAP und GAP im optischen Test dient die gleiche Indikator-Reaktion, so daß eine für drei Substanzen in weiten Teilen einheitliche Testvorschrift angegeben werden kann. Die enzymatische Bestimmung erfolgte im UV-Test nach der Methode von H.U. Bergmeyer (1974).

Prinzip:

$$F - 1.6 - P_2 \xrightarrow{\text{Aldolase}} DAP + GAP \qquad (1)$$

$$GAP \xrightarrow{\text{TIM}} DAP \qquad (2)$$

$$DAP + NADH + H^+ \xrightarrow{\text{GDH}} L\text{-}(-)\text{-Glycerin - 3-P} + NAD^+ \qquad (3)$$

$$F\text{-}1.6\text{-}P_2 + 2NADH + 2H^+ \longrightarrow 2\ \text{Glycerin - 3 - P} + 2\ NAD^+ \qquad (4)$$

Bei Überschuß von NADH und genügender Enzymkonzentration läuft die Reaktionskette schnell ab. Gemessen wird die mit der Dehydrierung von NADH verbundene Extinktionsabnahme bei 340, 334 oder 366 nm. Kopplung der Reaktionen 1-3 ergibt die Bilanzgleichung (4), deren Gleichgewicht auf der rechten Seite liegt.

Reagentien

1) Kaliumcarbonat p.a.
2) Perchlorsäure 70%ig
3) Triäthanolaminhydrochlorid
4) Natronlauge 2N p.a.
5) EDTA als Dinatriumsalz
6) Kaliumdichromat p.a.
7) NADH
8) GDH Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase 1mg/ml
9) TIM Triosephosphat-isomerase 50 µg/ml
10) Aldolase 1,5mg/ml

Enteiweißung: 1g Gewebe mit 5ml Perchlorsäure mischen, 10 min bei 3000 Upm zentrifugieren, Sediment in 1 ml Wasser aufwirbeln und erneut zentrifugieren. Überstände vereinigen und mit $K_2CO_3$ auf $p_H$=3,5 einstellen, auf 8 ml Endvolumen bringen, 15 min Eisbad, vom Niederschlag abdekantieren und 1,5ml zur Messung einsetzen.

Bestimmungsansatz: Wellenlänge 340 nm, Schichtdicke: 1 cm, Temperatur 25C, Messung gegen Vergleichsküvette mit 3ml Puffer (3) und 0.005 ml $K_2Cr_2O_7$ (6). Nacheinander werden die Enzyme GDH, TIM und Aldolase gegeben und zwischen den einzelnen Gaben 12 min Abstand gelassen. Man mißt den Extinktionsabfall $\Delta E$ durch NADH Abnahme.

Berechnung:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| F-1.6.-$P_2$ | c = E·0,44 [mg/ml] | c = E·1,304 [uMol/ml] |
| GAP | c = E·0,4416 [mg/ml] | c = E·2,6 [uMol/ml] |
| DAP | c = E·0,44 [mg/ml] | c = E·2,592 [uMol/ml] |

d) Glucose im Gewebe

Die enzymatische Bestimmung der Glucosekonzentration im Meerschweinchengehirn erfolgt mit der entsprechenden Biochemica-Test-Combination (Boehringer Mannheim). Dabei kommt die GOD-Perid$^R$-Methode mit Glucose - Standard und Puffer - Enzym-Chromogen-Gemisch zur Anwendung.

Prinzip:

$$\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{GOD}} \text{Gluconat} + H_2O_2 \qquad (1)$$

Glucose wird durch das Enzym Glucose - Oxidase (GOD) zu Gluconolacton oxydiert; das dabei entstehende $H_2O_2$ oxidiert in Gegenwart von Peroxydase (POD) den Farbstoff ABTS zu

einer blaugrün gefärbten Verbindung, deren Farbintensität proportional der ursprünglichen Glucosekonzentration ist (Werner 1970).

$$H_2O_2 + \text{ABTS} \xrightleftharpoons{\text{POD}} \text{Farbstoff} + H_2O$$

Lösungen

1) Standard (9,1 mg Glucose/100 ml)
2) Puffer/Enzym/Chromogen mit:
   Phosphat-Puffer 100 mmol/l $p_H$ 7
   POD 0,8 U/ml GOD 10 U/ml
   Abts 1,0 mg/ml

Enteiweißung: 1g Gewebe mit 5ml 0,33 N Perchlorsäure mischen, bei 5000 Upm 10 min zentrifugieren und 0,1ml des Überstandes zur Extinktionsmessung einsetzen.

Bestimmungsansatz: Hg 436 nm, Temperatur 25 C, Küvette 1 cm Schichtdecke, Messung gegen Leerwert
Leerwert: 0,1 ml bidest. Wasser und 5,0 ml Lösung 2)
Standard: 0,1 ml Lösung 1) und 5,0 ml Lösung 2)
Probe: 0,1 ml Überstand und 5 ml Lösung 2)
Nach 25 min Extinktion der Probe und Extinktion des Standards gegen den Leerwert messen.

Berechnung:

$$c = \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \cdot 100 \quad [mg/100\ ml]$$

e) Lactat im Gewebe

Die Konzentration von L - Lactat im Gewebe wird enzymatisch im UV-Test nach der Methode von H.U. Bergmeyer vorgenommen (1974). Diese Methode arbeitet mit Puffer, Hydrazin, NAD, LDH sowie mit Perchlorsäure zur Enteiweißung.

Prinzip:

$$L - Lactat + NAD^+ \rightleftharpoons^{LDH} Pyruvat + NADH + H^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L - Lactat und $NAD^+$. Dieses wird durch NAD-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des gebildeten Pyruvat mit Hydrazin völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben. Die Extinktionszunahme durch gebildetes NADH entspricht der L-Lactatmenge; NADH ist also Meßgröße.

Lösungen:

1) Puffer/Hydrazin: 0,5 M Glycinpuffer, $p_H = 9$
   0,4 M Hydrazin
2) NAD: 27 mM NADH
3) LDH: 2 mg LDH/ml
4) 0,6 N Perchlorsäure

Enteiweißung: 1 g Gewebe werden mit 2 ml 0,6 N Perchlorsäure gut durchmischt und bei 3000 Upm zentrifugiert. Die Messung erfolgt mit einem aliquoten Teil des Überstandes.

Bestimmungsansatz: Wellenlänge: 366 nm HG, Küvette 1 cm Schichtdicke, Temperatur 25°C, Messung gegen Luft. Zur Leerwertbestimmung gibt man folgende Mengen zusammen in ein Reagenzglas: 2 ml Puffer-Hydrazinlösung, 0,2 ml Perchlorsäure 0,6 N, 0,2 ml NAD (2) und 0,02 ml LDH-Suspension (3). Der Probenwert enthält 2 ml Puffer-Hydrazinlösung (1), vom Überstand 0,2 ml, ebenso 0,2 ml NAD (2) und 0,02 ml LDH-Suspension. Beide Lösungen werden gegen Luft gemessen: $E_p - E_L = E$

Berechnung: $c = 91{,}3 \cdot E$ [mg/100 ml]

$c = 10{,}1 \cdot E$ [mmol/l]

3) Statistik

Die Ergebnisse unserer experimentellen Arbeit wurden im EDV-Zentrum der Universität Tübingen erstellt. Die Daten jedes einzelnen Tieres wurden auf Lochkarten gebracht und Herr Schubring stellte ein geeignetes Programm für uns auf. Es umfaßt die Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der Varianzen und den H-Test nach Kruskal und Wallis. (Weber) (Sachs) (Wallis)

Der H-Test von Kruskal und Wallis ist eine Verallgemeinerung des U-Testes. Er prüft ob 3 oder mehr unabhängige Variablen aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Liegen k Stichproben vor, sind ihre Umfänge $n_1$, $n_2$, ...$n_k$ und ist in allen Stichproben deren Gesamtzahl N, so werden alle N Beobachtungen in Rangordnung gebracht. Die Summe der Ränge $R_1$, $R_2$, ... $R_k$ werden für die einzelnen Stichproben errechnet. Dann berechnet man:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \times \sum_{i=1}^{k} \frac{R_i}{n_i} - 3(n+1)$$

Ist k = 3 und $n_i > 5$, so folgt H einer $\chi^2$ - Verteilung mit f = k - 1 Freiheitsgraden. Wenn der ermittelte Wert von H gleich oder größer als der Testwert von $\chi^2$ für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit ($\alpha$ = 0,05) und die beobachteten Freiheitsgrade f ist, dann ist $H_o$ abzulehnen. Der Ablehnungsbereich besteht aus allen Werten von H, die so groß sind, daß die Wahrscheinlichkeit eines Eintritts eines Wertes $\geq$ H unter $H_o$ gleich oder kleiner als $\alpha$ = 0,05 ist.

Mit dem Kruskal-Wallis Test ist ein Vergleich auch von Trasylol und Complamin-Gruppe möglich, nicht nur der jeweilige Vergleich mit der sog. Nullgruppe.

C) Ergebnisse

Die Daten der bis zur Dekapitierung überlebenden Meerschweinchen (213 Tiere) wurden statistisch untersucht. Die vorher verstorbenen Tiere (54) wurden dabei außer Acht gelassen.
Das Durchschnittsgewicht des gewonnenen Hirngewebes betrug etwa 3,5 g. Da wir für sämtliche biochemischen Analysen jedes einzelnen Tieres 4 g benötigt hätten, konnten wir nicht für jedes Meerschweinchen alle Parameter bestimmen. So erklärt sich auch die hohe Zahl an Versuchstieren.

1) Fructose-1.6-diphosphat

Gruppe 1: Bestimmung des F-1.6-$P_2$ Gehaltes bei traumatisierten aber nicht therapierten Tieren. Die 38 Tiere hatten einen mittleren F-1.6-$P_2$ Gehalt von 76,96 nMol/g im Gewebe.

Gruppe 2: Bestimmung des F-1.6-$P_2$ Gehaltes nach SHT und Complamin Therapie. Der Mittelwert bei 46 Tieren betrug 85,7 nMol/g Gewebe.

Gruppe 3: Bestimmung des F-1.6-$P_2$ Gehaltes bei traumatisierten und mit Trasylol therapierten Meerschweinchen. Der Mittelwert betrug bei 42 Tieren 84,6 nMol/g.

Die Konzentration von Fructose-1.6-diphosphat stieg sowohl unter Complamin als auch unter Trasylol Therapie stark an. Der Kruskal-Wallis Test ergab für beide Therapiegruppen eine Signifikanz gegenüber den unbehandelten Tieren; aber keine Signifikanz zwischen den beiden Therapiegruppen.

2) Dihydroxyacetonphosphat DAP

Gruppe 1) Der Mittelwert an DAP lag in der Gruppe der nicht therapierten Tiere bei 51,5 nMol/g. (n = 38)

Gruppe 2) Der Mittelwert an DAP war in der Gruppe der mit Complamin behandelten Tiere 78,4 nMol/g. (n = 46)

Gruppe 3) Der Mittelwert an DAP war in der Gruppe der mit Trasylol behandelten Tiere 63,4 nMol/g. (n = 42)

Bei den mit Complamin therapierten Tieren zeigt sich analog dem GAP und dem F-1.6-$P_2$ ein starker signifikanter Anstieg des DAP. Die Trasylol-Gruppe zeigt zwar auch einen starken Anstieg von 12 nMol/g gegenüber der Nullgruppe, weist aber keine Signifikanz auf.

3) Glycerinaldehyd-3-phosphat GAP

Gruppe 1) Der Mittelwert an GAP war in der Gruppe der nicht therapierten Tiere 2,98 nMol/g. (n = 38)

Gruppe 2) Der Mittelwert war in der Gruppe der mit Complamin therapierten Tiere 4,54 nMol/g an GAP. (n = 46)

Gruppe 3) Der Mittelwert an GAP war in der Gruppe der mit Trasylol therapierten Tiere 9,2 nMol/g. (n = 42)

Sowohl in der Trasylol als auch in der Complamin-Gruppe weist der Kruskal-Wallis-Test eine Signifkanz gegenüber der Nullgruppe auf. Auffallend ist der hohe GAP-Wert von 9,2 nMol/g in der Gruppe der Trasylol therapierten Tiere. Beide Therapiegruppen zeigen also beim GAP und bei Fructose-1.6-diphosphat signifikante Erhöhungen und beim DAP unterscheidet sich Complamin signifikant von den unbehandelten Tieren. Trasylol bewirkt ebenfalls einen starken Anstieg von DAP, bleibt aber ohne Signifikanz.

4) Glucose

Gruppe 1) Der Mittelwert der nicht therapierten Tiere war bei Glucose 1,80 nMol/g (n = 32)

Gruppe 2) Der Mittelwert an Glucose bei den mit Complamin therapierten Tieren war 1,29 nMol/g (n = 42)

Gruppe 3) Der Mittelwert der mit Trasylol therapierten Tiere an Glucose war 1,67 nMol/g (n = 54)

Der Mittelwert an Glucose war gegenüber den nichttherapierten Tieren bei Trasylol schwach, bei Complamin etwas stärker vermindert. Der Kruskal-Wallis-Test ergab aber in beiden Fällen keine Signifikanz.

5) Lactat

Gruppe 1) Der Mittelwert an Lactat in der Gruppe der nicht therapierten Tiere war 5,9 nMol/g (n = 36)

Gruppe 2) Der Mittelwert an Lactat in der Gruppe der mit Complamin therapierten Tiere war 5,6 nMol/g (n = 41)

Gruppe 3) Der Mittelwert an Lactat in der Gruppe der mit Trasylol therapierten Tiere war 4,6 nMol/g (n = 55)

Sowohl die Trasylol als auch die Complamin Gruppe zeigt gegenüber der Nullgruppe eine signifikante Erniedrigung des Lactatwertes im Kruskal-Wallis-Test. Besonders der Lactatwert der Trasylolgruppe weist auf einen Therapieeffekt hin. Der Lactatabfall in Gruppe 3 weist sogar gegenüber dem Absinken in Gruppe 2 eine Signifikanz auf.

6) Adenosintriphoshat ATP

Bitte entnehmen Sie die Ergebnisse der Inauguraldissertation von Gerhard Mayer.

7) Blutgasanalysen

Die Blutgasanalysen wurden unmittelbar vor der Dekapitation der narkotisierten Tiere durchgeführt. Das Blut wurde durch intrakardiale Punktion des linken Ventrikels gewonnen und innerhalb einer Viertelstunde vom Analysator ausgemessen. Die Auswertung wurde nach dem Heisler-Schorer-Nomogramm vorgenommen. (Ergebnisse siehe S. 21)

8) Atemfrequenz, Herzfrequenz und Körpertemperatur

Die Ergebnisse dieser drei Parameter sind unter den Werten der Blutgasanalyse aufgelistet.

Atemfrequenz: Sowohl in der Complamin als auch in der Trasylolgruppe finden wir gestiegene Werte für die Atemfrequenz gegenüber der Nullgruppe. Signifikant ist nur die Erhöhung der Trasylolgruppe von 83 (Nullgruppe) auf 100 Atemzüge/min.

Herzfrequenz: Signifikant ist die Erhöhung der Complamin-gruppe gegenüber der Nullgruppe von 188 (Nullgruppe) auf 199 (Complamingruppe) Schläge/min.

Körpertemperatur: Die rektal gemessene Temperatur der Meerschweinchen lag in allen drei Gruppen exakt bei 37,8°C.

Blutgasanalysen, Atem- und Herzfrequenz und Körpertemperatur

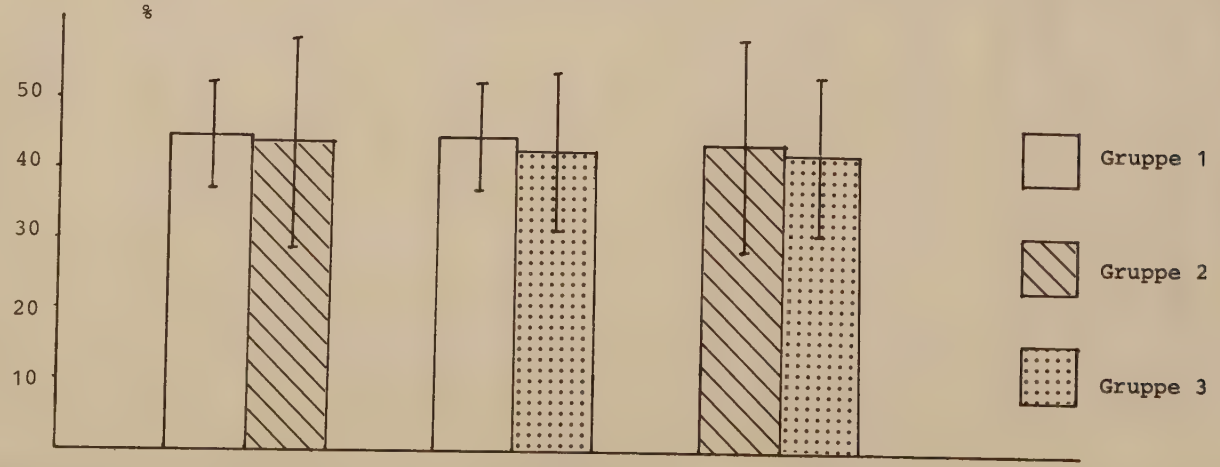
| | $n_g$ | $\bar{x}_g$ | g | $n_n$ | $\bar{x}_n$ | n | $n_c$ | $\bar{x}_c$ | c | $n_t$ | $\bar{x}_t$ | t | Signifikanz bei Gruppe: |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $pO_2$ | 226 | 53,24 | 22,45 | 56 | 50,97 | 21,86 | 69 | 49,74 | 21,37 | 84 | 60,28 | 21,91 | 1 - 3, 2 - 3 |
| $pCO_2$ | 226 | 41,15 | 11,17 | 56 | 43,16 | 10,66 | 68 | 41,06 | 11,77 | 84 | 40,13 | 10,96 | 1 - 2, 1 - 3 |
| pH | 226 | 7,37 | 0,11 | 56 | 7,40 | 0,12 | 69 | 7,36 | 0,13 | 84 | 7,39 | 0,09 | 2 - 3 |
| Hb | 223 | 13,09 | 1,7 | 56 | 13,23 | 2,01 | 69 | 13,31 | 1,59 | 81 | 12,85 | 1,61 | 1 - 3, 2 - 3 |
| Hk | 223 | 41,66 | 9,18 | 56 | 42,61 | 9,27 | 69 | 42,75 | 9,16 | 81 | 40,06 | 8,63 | 1 - 3, 2 - 3 |
| $SO_2$ | 221 | 75,11 | 22,01 | 55 | 74,13 | 21,05 | 68 | 73,55 | 23,06 | 81 | 81,12 | 18,21 | 1 - 3, 2 - 3 |
| $pO_2$ korr. | 222 | 59,05 | 21,57 | 56 | 57,18 | 21,55 | 69 | 55,64 | 20,25 | 80 | 65,70 | 21,29 | 1 - 3, 2 - 3 |
| $pCO_2$ ko | 220 | 43,04 | 11,66 | 55 | 44,49 | 8,23 | 68 | 43,62 | 14,06 | 80 | 42,32 | 11,41 | 1 - 2, 1 - 3 |
| pH ko. | 220 | 7,36 | 0,12 | 55 | 7,38 | 0,13 | 68 | 7,35 | 0,12 | 80 | 7,37 | 0,10 | -- |
| Act.Bik | 220 | 22,17 | 7,01 | 55 | 22,60 | 5,04 | 68 | 20,90 | 5,51 | 80 | 22,93 | 5,23 | 1 - 2, 2 - 3 |
| ges. $CO_2$ | 213 | 23,71 | 5,12 | 53 | 24,53 | 4,24 | 65 | 22,73 | 5,12 | 78 | 24,60 | 4,87 | 1 - 2, 2 - 3 |
| BB | 213 | 44,13 | 6,33 | 53 | 45,11 | 5,32 | 65 | 43,08 | 6,45 | 78 | 45,57 | 5,82 | 1 - 2, 2 - 3 |
| BE | 213 | -3,92 | 6,23 | 53 | -2,92 | 5,41 | 65 | -5,05 | 6,43 | 78 | -2,32 | 5,72 | 1 - 2, 2 - 3 |
| HF | 231 | 194 | 42,02 | 57 | 189 | 44,58 | 70 | 199 | 19,45 | 86 | 195 | 51,92 | 1 - 2, 2 - 3 |
| AF | 231 | 93 | 34,68 | 57 | 82 | 9,01 | 70 | 92 | 40,03 | 86 | 100 | 41,03 | 1 - 3 |
| Temp. | 231 | 37,8 | 0,11 | 57 | 37,8 | 0,11 | 70 | 37,8 | 0,10 | 86 | 37,8 | 0,11 | -- |

Indices: g=Gesamtgruppe aller Tiere, n=Nullgruppe (Gruppe 1), c=Complamingruppe (Gruppe 2),
t=Trasylolgruppe (Gruppe 3), =Standardabweichung

$PCO_2$ Korr.: Tabelle mit graphischer Darstellung

| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert ($\bar{X}$) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 55 | 68 | 44,49 | 43,62 | 8,23 | 14,06 | s.s. |
| 1 - 3 | 55 | 80 | 44,49 | 42,32 | 8,23 | 11,41 | s.s. |
| 2 - 3 | 68 | 80 | 43,62 | 42,32 | 11,41 | 14,06 | s.n.s. |

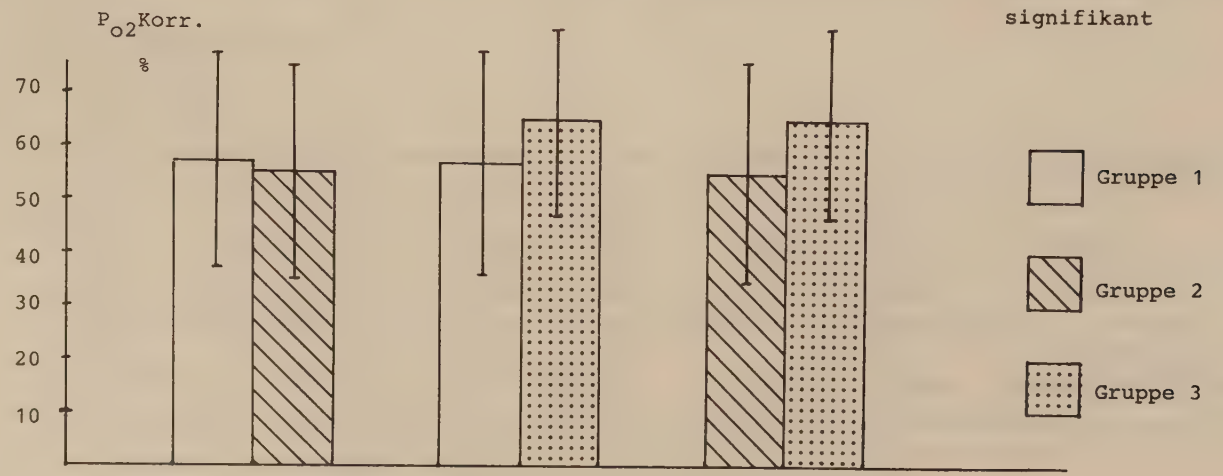
$PCO_2$ Korr. s.s. = statistisch signifikant s.n.s. = statistisch nicht signifikant



$P_{o2}$ Korr.: Tabelle mit graphischer Darstellung

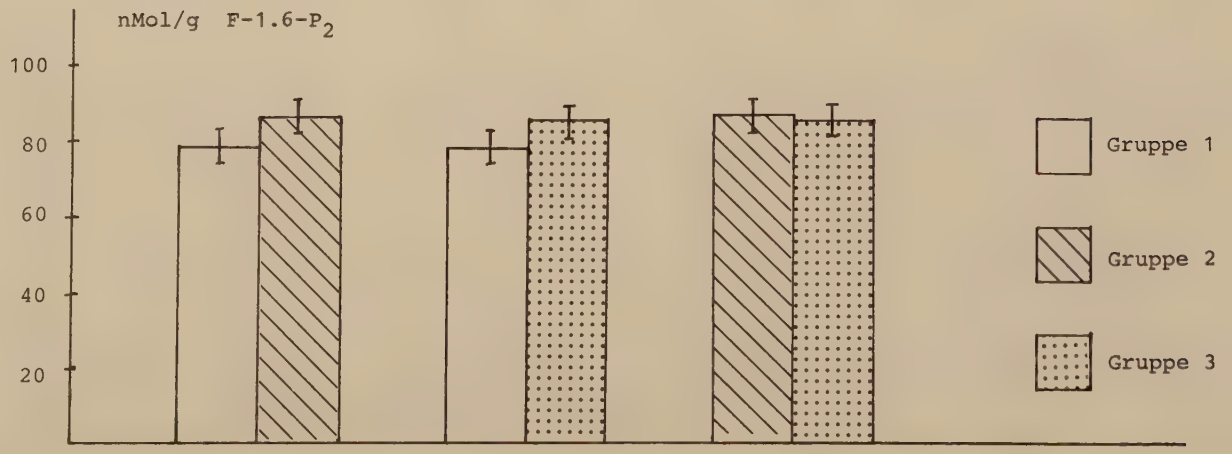
| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert ($\bar{X}$) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 56 | 69 | 57,18 | 55,64 | 21,55 | 20,25 | s.n.s. |
| 1 - 3 | 56 | 80 | 57,18 | 65,70 | 21,55 | 21,29 | s.s. |
| 2 - 3 | 69 | 80 | 55,64 | 65,70 | 20,25 | 21,29 | s.s. |

s.s. = statistisch signifikant  s.n.s. = statistisch nicht signifikant



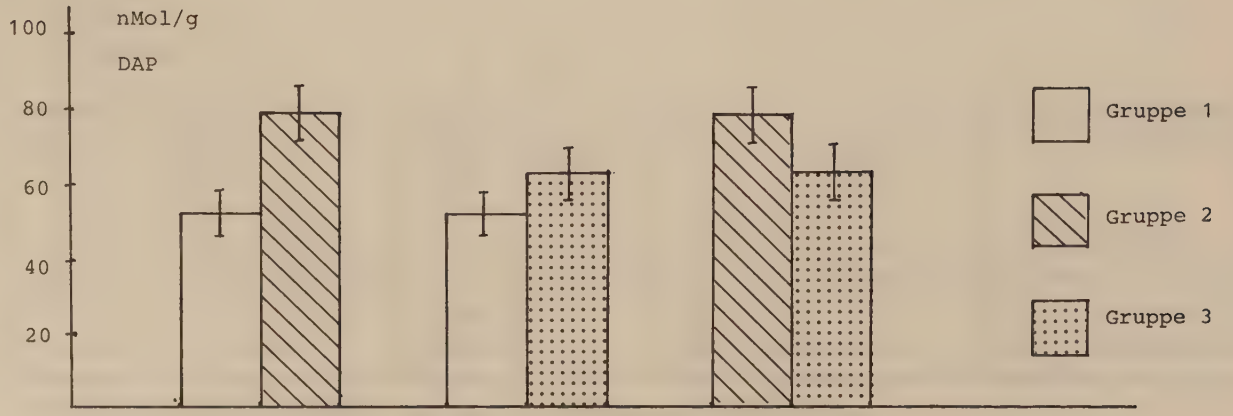
Fructose-1.6-diphosphat Tabelle mit graphischer Darstellung

| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert (X) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 38 | 46 | 76,96 | 85,7 | 4,82 | 4,30 | s.s. |
| 1 - 3 | 38 | 42 | 76,96 | 84,64 | 4,82 | 4,75 | s.s. |
| 2 - 3 | 46 | 42 | 85,70 | 84,64 | 4,82 | 4,75 | s.n.s. |



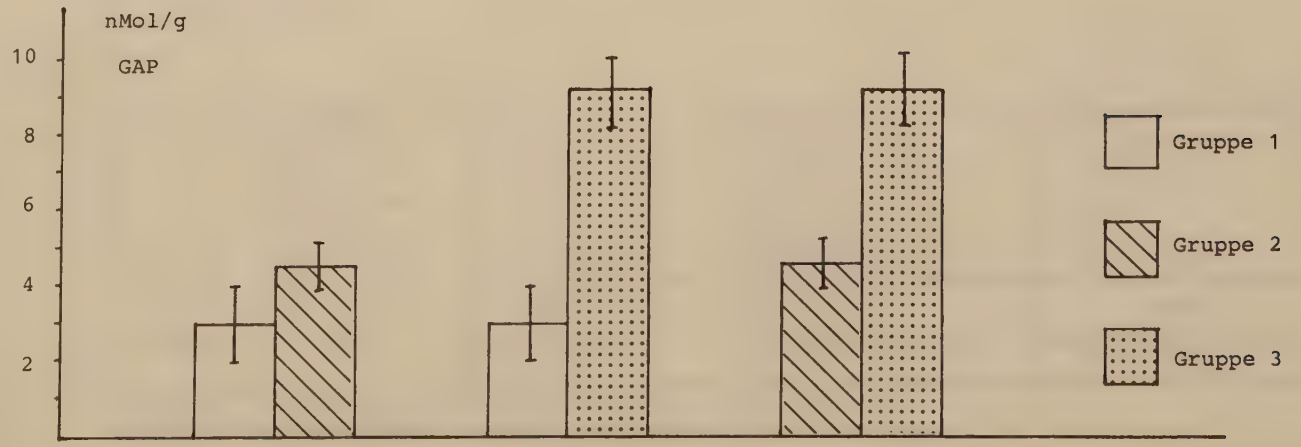
Dihydroxyacetonphosphat Tabelle mit graphischer Darstellung

| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert (X) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 38 | 46 | 51,50 | 78,40 | 5,62 | 6,26 | s.s. |
| 1 - 3 | 38 | 42 | 51,50 | 63,36 | 5,62 | 6,44 | s.n.s. |
| 2 - 3 | 46 | 42 | 78,40 | 63,36 | 6,26 | 6,44 | s.n.s. |



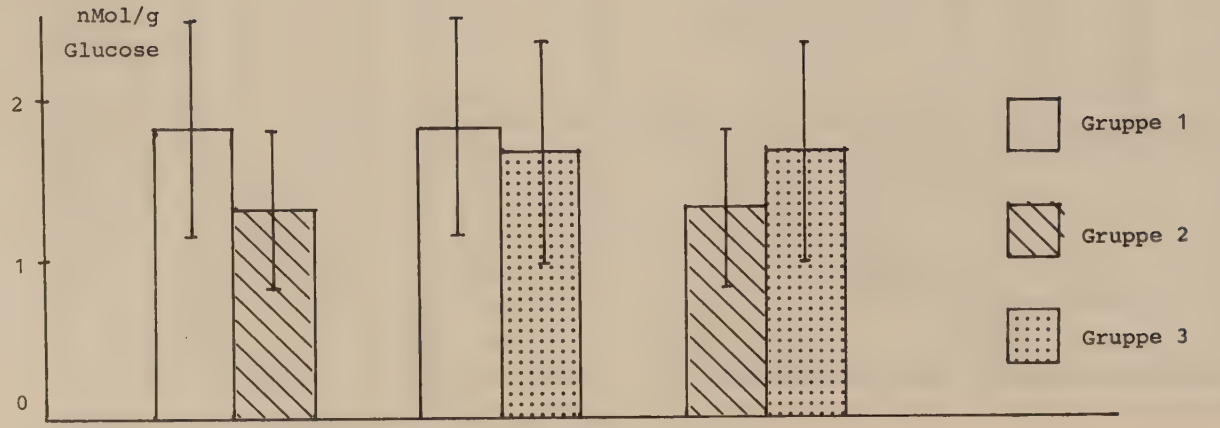
Glycerinaldehyd-3-phosphat Tabelle mit graphischer Darstellung

| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert (X) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( = 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 38 | 46 | 2,98 | 4,54 | 1,97 | 1,34 | s.s. |
| 1 - 3 | 38 | 42 | 2,98 | 9,19 | 1,97 | 1,81 | s.s. |
| 2 - 3 | 46 | 42 | 4,54 | 9,19 | 1,34 | 1,81 | s.s. |



Glucose Tabelle mit graphischer Darstellung

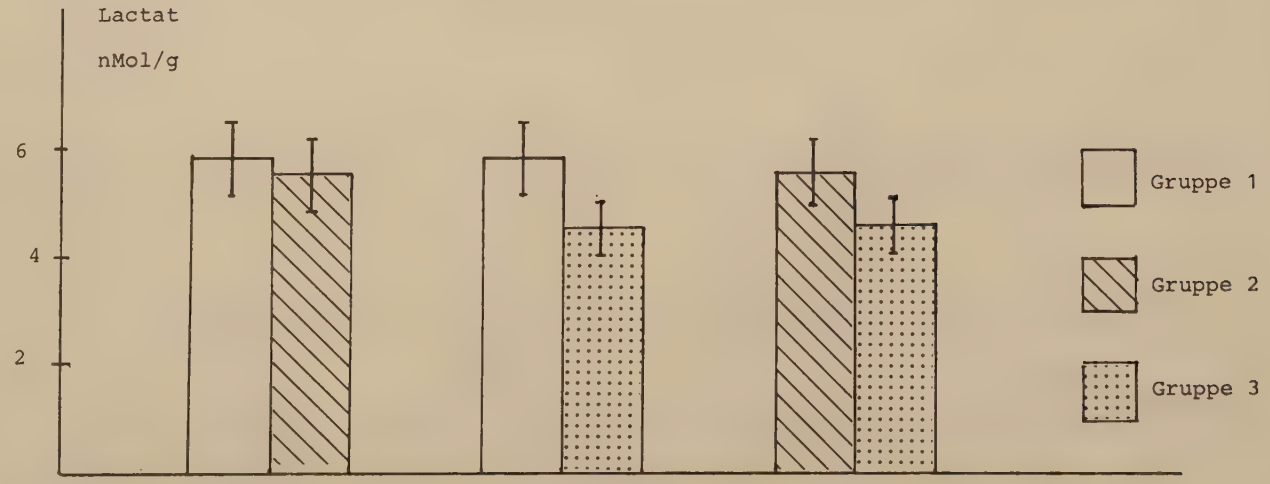
| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert (X) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 32 | 42 | 1,81 | 1,29 | 1,36 | 1,05 | s.n.s. |
| 1 - 3 | 32 | 54 | 1,81 | 1,67 | 1,36 | 1,30 | s.n.s. |
| 2 - 3 | 42 | 54 | 1,29 | 1,67 | 1,05 | 1,30 | s.n.s. |



Lactat Tabelle mit graphischer Darstellung

| Gruppen | Anzahl | | Mittelwert (X) | | Standardabweichung | | Kruskal-Wallis-Test ( 0,05) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 - 2 | 36 | 41 | 5,88 | 5,55 | 1,36 | 1,37 | s.s. |
| 1 - 3 | 36 | 55 | 5,88 | 4,55 | 1,36 | 1,13 | s.s. |
| 2 - 3 | 41 | 55 | 5,55 | 4,55 | 1,37 | 1,13 | s.s. |

s.s. = statistisch signifikant s.n.s. = statistisch nicht signifikant



## D) Diskussion

### 1) Pathophysiologie des Hirnödems nach SHT

Die posttraumatische Hirnschwellung stellt die schwerwiegenste Komplikation nach einem SHT dar. Obwohl zahlreiche Forscher sich in klinischer und experimenteller Arbeit (Baethmann 1968, Reulen 1964, Hausdörfer 1973, Seitz 1972) damit beschäftigt haben, ist die genaue kausale Pathogenese des posttraumatischen Hirnödems bisher unbekannt. Ebenso gibt es divergierende Meinungen über dessen Therapie, doch haben sich einige grundsätzliche Therapiemöglichkeiten heute durchgesetzt (siehe Therapie des Hirnödems).

Nach Untersuchungen im letzten Jahrzehnt liegen der cerebralen Volumenzunahme mit Hirndrucksteigerung, verminderter Hirndurchblutung und reduzierter Sauerstoffaufnahme zwei additiv wirkende Vorgänge zugrunde. Je nachdem, ob primär eine Störung der Bluthirnschranke (BHS) oder des Intermediärstoffwechsels auftritt, unterscheidet man zwischen vaskulärem ("vasogenem") und cytotoxischem Hirnödem (Klatzko 1973).

Beim vasogenen Typ führt die gesteigerte Filtration gegenüber einer verminderten Resorption zu einem Ultrafiltrat in den extrazellulären Raum. Es kommt zum Austritt proteinreicher Flüssigkeit durch die normalerweise für höher molekulare Substanzen nicht durchgängige Blut-Hirnschranke ("tight-junktions").

Das zytotoxische Hirnödem setzt voraus, daß eine direkte Schädigung der Zellelemente im Hirngewebe vorliegt, die zu einer vermehrten Wassereinlagerung und Zellschwellung führt. Die Intaktheit der BHS ist hier von untergeordneter Bedeutung, da Wasser sie frei permeieren kann.

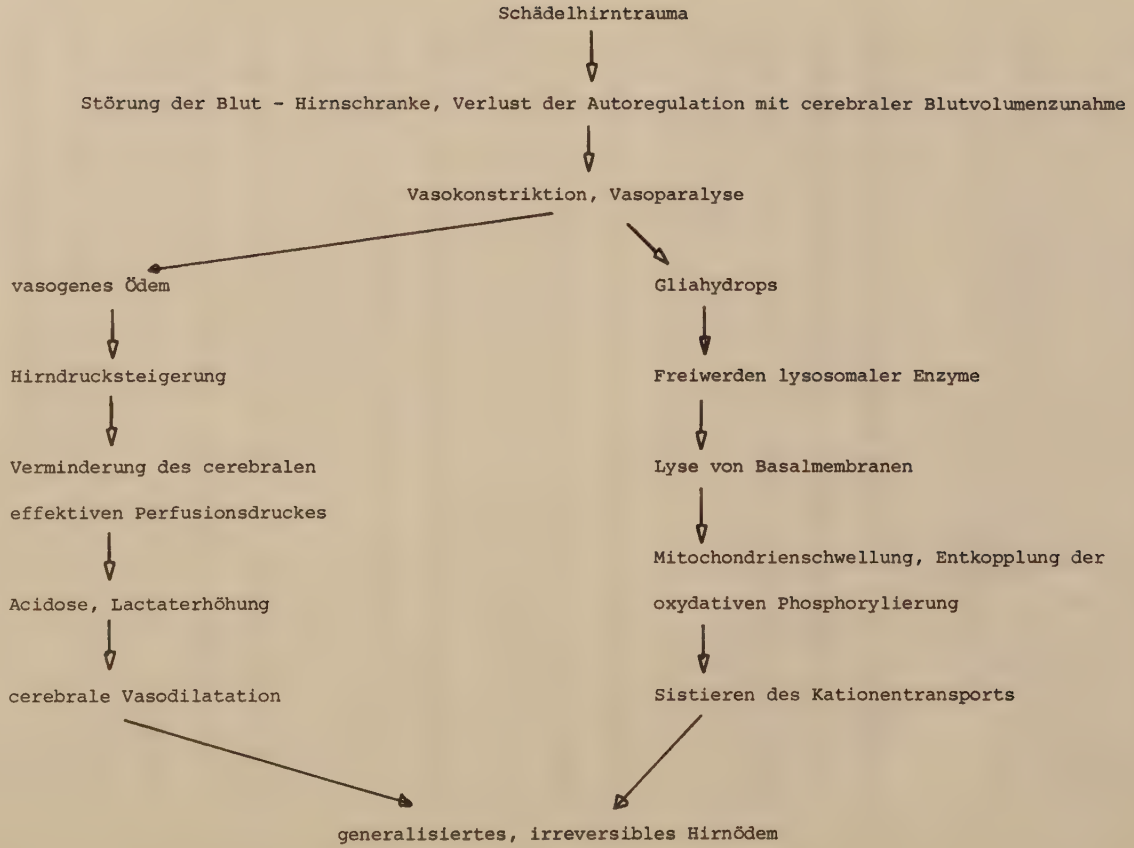
Die BHS erfüllt aber über ihre Kapillarpermeabilitätsfunktion hinaus auch komplexe Mechanismen für die homöostatische Regulation der Extrazellularflüssigkeit im Hirngewebe einschließlich aktiver Transportsysteme. Diese können durch zytotoxische Agentien leicht geschädigt werden mit der Folge von Störungen im Hirnstoffwechsel.

Das Gehirn besitzt einen in ihm selbst liegenden Mechanismus, der den Gefäßwiderstand dem Perfusionsdruck so anpaßt, daß die Durchblutung in einem bestimmten Druckbereich unabhängig vom systemischen Blutdruck ist (Lassen 1959), Das SHT mit nachfolgendem Hirnödem führt über steigenden Gewebsdruck (gesteigerten intrakraniellen Druck) im ödematösen Bezirk zur Abnahme des effektiven kapillären Perfusionsdrucks. So kommt es zur Störung der Autoregulation der Hirndurchblutung. Die Folge ist eine Minderdurchblutung mit Gewebshypoxie und Abnahme des pH sowie Anstieg des Lactatwertes (Hoyer et al. 1972, Metzel 1971). Die darauffolgende Vasodilatation, bewirkt durch $pO_2$-Abfall, $pCO_2$-Anstieg sowie pH-Abfall, wird überlagert durch den pathologisch gesteigerten Gewebsdruck.

| CBF: | pH | $pCO_2$ | $pO_2$ | Gewebe |
|---|---|---|---|---|
| Anstieg | ↓ | ↑ | ↓ | |
| Abfall | ↑ | ↓ | ↑ | |

Tabelle: Einfluß von pH, $pCO_2$ und Gewebs-$pO_2$ auf die Hirndurchblutung (CBF)

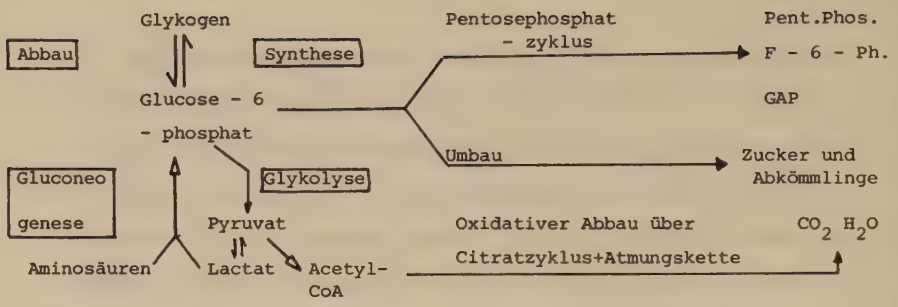
Die Folge ist eine paradoxe Kombination regional reduzierter Durchblutung ("Vasokonstriktion") mit acidotischer Stoffwechsellage (Gobiet 1979) und Hyperämie in contusionsfreien Zonen des Gehirns.


Schädelhirntrauma
Störung der Blut - Hirnschranke, Verlust der Autoregulation mit cerebraler Blutvolumenzunahme
Vasokonstriktion, Vasoparalyse
vasogenes Ödem
Hirndrucksteigerung
Verminderung des cerebralen
effektiven Perfusionsdruckes
Acidose, Lactaterhöhung
cerebrale Vasodilatation
Gliahydrops
Freiwerden lysosomaler Enzyme
Lyse von Basalmembranen
Mitochondrienschwellung, Entkopplung der
oxydativen Phosphorylierung
Sistieren des Kationentransports
generalisiertes, irreversibles Hirnödem

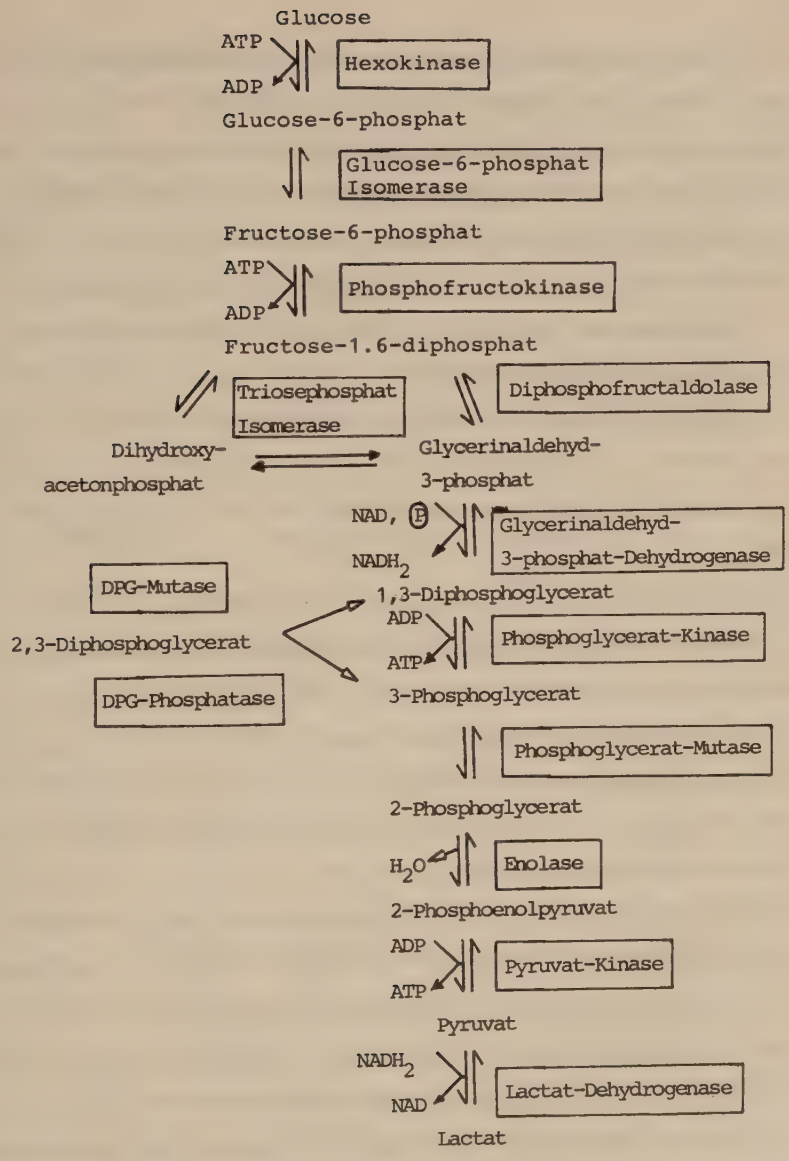
Dem folgen kann eine paralytische Vasodilatation für die man das Kininsystem verantwortlich macht (Auer 1975). Es wird durch die Azidose des hypoxischen Milieus aktiviert und reagiert überschießend mit Vasodilatatoren und Permeabilitätssteigerung. Diese Tatsache bildet einen Ansatzpunkt für die Therapie mit Trasylol (Flenker 1975). Der Proteinaseninhibitor soll das Wirksamwerden geschädigter enzymhaltiger Heterosomen und Lysosomen verhindern.

2) Energie- und Kohlenhydratstoffwechsel nach einem SHT

Glucose ist der Hauptenergieträger des Stoffwechsels im Hirn- und Nervengewebe; die Hauptrolle für die Deckung des Energiebedarfs spielt dabei die aerobe Glykolyse. Der Abbau der Glucose erfolgt im ZNS im wesentlichen über den Embden-Meyerhof-Abbau, während der Pentosephosphat-Weg von untergeordneter Bedeutung ist.
Wichtig für das Gehirn ist eine ausreichende Sauerstoffversorgung, da der Ausweichweg über die anaerobe Glykolyse die Energieversorgung im Gehirn auf Dauer nicht sichern kann. Die Glykolyse bildet die Voraussetzung für den oxydativen Endabbau der Glucose im Citratzyklus und in der Atmungskette, in der der Hauptanteil der energiereichen Phosphate gebildet wird. (siehe Schema aus Buddecke, Pathobiochemie)




Die Glycolyse in ihren einzelnen Schritten ist aus den Lehrbüchern der Biochemie (Buddecke, Karlsson) bekannt, und das folgende Schema soll lediglich der Orientierung dienen.


Glucose
ATP
ADP
Hexokinase
Glucose-6-phosphat
Glucose-6-phosphat Isomerase
Fructose-6-phosphat
ATP
ADP
Phosphofructokinase
Fructose-1.6-diphosphat
Triosephosphat Isomerase
Diphosphofructaldolase
Dihydroxy-acetonphosphat
Glycerinaldehyd-3-phosphat
NAD, P
NADH2
Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
1,3-Diphosphoglycerat
DPG-Mutase
2,3-Diphosphoglycerat
DPG-Phosphatase
ADP
ATP
Phosphoglycerat-Kinase
3-Phosphoglycerat
Phosphoglycerat-Mutase
2-Phosphoglycerat
H2O
Enolase
2-Phosphoenolpyruvat
ADP
ATP
Pyruvat-Kinase
Pyruvat
NADH2
NAD
Lactat-Dehydrogenase
Lactat

Glycolyse

Eine Steuerung der Glykolyse geschieht vor allem durch die dabei beteiligten Enzyme. Schrittmacherenzyme sind Hexokinase und vor allem Phosphofructokinase. Durch ein SHT und die dadurch bedingte Zellschädigung können Enzyme aus der Zelle austreten und auch durch die in ihrer Funktion gestörte Blut-Hirn-Schranke ins Blut gelangen. So findet man mit der Schwere der Hirnschädigung korrelierende erhöhte Enzymaktivitäten (z.B. GOT, CPK, LDH, MDH) im Blut und Gewebe (Florez 1976, Hausdörfer 1975). Mit der Änderung der Enzymaktivitäten beim SHT geht eine Änderung der Substratkonzentrationen in der Glykolyse einher.

In dieser Arbeit wurden die Parameter Glucose, Fructose-1.6.-diphosphat, Dihysroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat im Gewebe bestimmt. Die Veränderung dieser Parameter unter einer Trasylol oder Complamin-Therapie gegenüber einer Gruppe von Tieren (Meerschweinchen) ohne Therapie, gibt Hinweise auf deren positiven oder negativen Einfluß auf die Glykolyse.

Beim anaeroben Abbau zu Pyruvat erzeugt ein Mol Glucose-6-phosphat 2 Mol ATP. Die gesamte Oxidation über den Krebszyklus und die Atmungskette erbringt dagegen 38 Mol ATP. Der aerobe Weg übertrifft also den anaeroben in seiner Effizienz um das 19fache. Die anaerobe Glykolyse wird zur bevorzugten Quelle der Energiegewinnung, wenn die Sauerstoffversorgung des Zellstoffwechsels unter den notwendigen Bedarf absinkt. Mit fallender Sauerstoffversorgung sinkt auch das Oxidationspotential und die Redoxsysteme der an

der Glykolyse beteiligten Transportsysteme werden reduziert.

Das Diphosphopyridinnucleotidsystem ($DPNH_2$(DPN) hat von allen Systemen das niedrigste Potential im Überträgersystem und wird als erstes reduziert. Es ist mit dem Milchsäuredehydrogenase (LDH)-System verknüpft.
Durch die gestörte Oxidation (von $DPNH_2$ zu DPN) steigt $DPNH_2$ gegenüber DPN an und damit wird das Gleichgewicht der Pyruvat/Lactat-Reaktion auf die Seite der Milchsäure verschoben.

$$\underset{\text{(Pyruvat)}}{\text{Brenztraubensäure}} + DPNH_2 \underset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{(Lactat)}}{\text{Milchsäure}} + DPN$$

Da das LDH-System das einzige System mit gewissermaßen "blindem Ende" ist (Zimmermann 1964), häuft sich Lactat in der Zelle an. Das vermehrt anfallende Lactat beansprucht als saurer Stoffwechselmetabolit die intra- und extrazellulären Pufferkapazitäten. Mit der Erschöpfung dieser Puffer kommt es zu pH-Wertveränderungen, die besonders die Enzyme in ihrer physiologischen Funktion empfindlich stören. Folge sind Veränderungen in der Zellpermeabilität, Verschiebungen von Coenzymen sowie Metaboliten zwischen Zellkerne, Mitochondrien und Zytoplasma. Der circulus vitiosus schließt sich dadurch, daß durch oben genannte Veränderungen auch die oxidative Energiegewinnung weiter beeinträchtigt wird und wiederum zum Lactatanstieg führt.

Schon aus diesen Gründen bot sich die Höhe des Lactatspiegels als Gradmesser der Hirnschädigung nach SHT an (Kurze 1972, Cold 1975, Metzel 1971, Hausdörfer 1974, Crockard 1972).
Auch in dieser Arbeit wurde Lactat im Hirngewebe gemessen, um etwaige Therapieerfolge zu verifizieren.

3) Das Schädel-Hirn-Trauma und dessen Therapie

Bei der Therapie des traumatischen Hirnödems gibt man sich nicht mehr wie vor 50 Jahren mit dem Grundsatz "Natura ipsa curat" zufrieden, sondern versucht mit einer zielgerichteten Therapie die bisher bekannten pathophysiologischen Vorgänge zu durchbrechen, durch

a) Allgemeine Maßnahmen
b) Medikamentöse Therapie
c) Operation

Zu den allgemeinen Maßnahmen zu rechnen sind: Optimale Ventilationsverhältnisse unter ständiger Kontrolle der Blutgase, die Sicherung einer stabilen Kreislaufsituation, eine ausgeglichene Elektrolyt- und Energiebilanz und ein sorgfältig kontrollierter Hydtratationszustand.
Wichtig ist ferner ein frühzeitiges Intubieren und Beatmen. Die günstigsten Verhältnisse mit assistierter Beatmung erhält man durch eine leichte Hyperventilation mit

$CO_2$-Werten um 38 mmHg. Einerseits wirkt man durch eine respiratorische Alkalose der metabolischen Acidose entgegen, andererseits führt die cerebrale Hypokapnie zu einer Verminderung des cerebralen Blutvolumens im gesunden Gebiet, während kontusionell veränderte Areale im Sinne des Inverse steal syndroms (Feindel 1968) besser durchblutet werden (Gobiet 1979).
Ein prinzipiell anwendbares medikamentöses Therapieschema des traumatischen Hirnödems kann wegen der mannigfaltigen Komplikationsmöglichkeiten, denen der Therapeut gegenübersteht, nicht aufgestellt werden. Hier sollen lediglich einige Therapiemöglichkeiten aufgeführt werden.

a) Osmotherapie mit hypertonen Lösungen niedrigen Molekulargewichts von 62 (Harnstoff) bis 182 (Sorbit) (Nisch G. 1975)
b) Onkotherapie mit hypertonen Lösungen größeren Molekulargewichts von 16000 - 70000 (Albumine, Rheomakrodex)
c) Diuretika, insbesondere Furosemid (Lasix$^R$), sind wegen ihrer schlechten hämodynamischen Wirkung in ihrer Indikation beim SHT eingeschränkt (Hartmann A. 1976)
d) Die Corticosteroide sind das wichtigste Medikament in der Hand des Therapeuten (Faupel G., Reulen H.J. 1978). Die genaue Wirkung des Dexamethasons ist bis heute nicht geklärt. Neben einer Membranschutzfunktion werden

ein Serotoninantagonismus (Osterholm 1969) und über eine Stoffwechselverbesserung eine Unterstützung der Natriumpumpe (Palleske 1970) diskutiert (Müke 1975). Fierlbeck et al. (Fierlbeck, Dissertation 1979) führte mit dem gleichen Versuchsaufbau wie wir eine Dexamethasontherapie durch. Er erhielt einen signifikanten Abfall der Pyruvat- und Lactat-Werte unter Dexamethasontherapie und führt dies auf eine bessere Mikrozirkulation im Hirngewebe zurück.

e) Trasylol hat sich in der Neurochirurgie zur Bekämpfung des Hirnödems als Proteaseninhibitor bewährt (Heppner F. 1976).

4) Trasylol-Therapie nach Schädel-Hirn-Trauma

Trasylol$^{R}$ (Bayer) ist der Kallikrin-Inaktivator, der von Kraut. Frey und Werte 1930 in Rinderorganen aufgefunden wurde. Trasylol$^{R}$ (chemische Kurzbezeichnung: Aprotinin) wird aus Rinderlunge gewonnen und ist ein basisches Polypeptid vom Molekulargewicht 6512. Die durch Trasylol hemmbaren Proteinasen haben eine proteolytische und eine esterolytische Wirkung. Zu dieser Gruppe gehören Kininogenasen, Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin, Plasminaktivator, Plasmafaktoren in der Vorphase der Gerinnung, Gewebs- und leukozytäre Proteinasen.

Die Hemmung der Enzymaktivität kommt dadurch zustande, daß sich der Hemmbereich des Inhibitor-Moleküls an das aktive Zentrum des jeweiligen Enzyms anlagert; es bildet sich ein inaktiver Enzym-Inhibitor-Komplex im Verhältnis 1:1, dessen Bindung reversibel ist (Werte 1968).
Aus dem Wirkungsspektrum des Trasylols läßt sich seine Berechtigung zur Therapie des posttraumatischen Hirnödems herleiten.

a) Die Hemmung inter- und intrazellulärer Proteasen
b) Die antithromboplastische (antifibrinolytische) Wirkung, im wesentlichen über eine Hemmung der Kontaktaktivierung
c) Der positive Effekt auf die Perfusion vor allem durch den permeabilitätsregulierenden Mechanismus

Hohe Proteasenaktivitäten nach einem SHT wies Auer (Auer 1975) nach. In mehreren Arbeiten u.a. auch von Koos (Koos 1972) konnte deren Inhibition durch Trasylol bewiesen werden. Davis legte in einer Untersuchung von Gehirnzellkulturen dar, daß Aprotinin die schädigende Wirkung lysosomaler neuronaler Proteinasen vermindert (Davis 1975).
Die Beseitigung eines fibrinolyseauslösenden Faktors erklärt man sich durch Zirkulationsförderung und Beseitigung der Hypoxie (Haberland 1969). Lewis fand, daß sich durch Trasylol die kapilläre Transportfunktion ohne damit parallel einhergehende Erhöhung des kapillären

Durchflusses normalisiert (Lewis 1969). Die hämodynamisch wirksame Komponente einer Trasylol-Therapie konnte Müller durch eine Zirkulationsbeschleunigung des Blutes nachweisen (Müller E. 1969).

Eine elfmonatige prospektive Studie an der Universität Tübingen ergab, daß durch Trasylol-Therapie postoperative Blutdruckabfälle von 32% auf 18% sanken, die Letalität nach Perforationsperitonitis von 66% auf 33% zurückging und die Frequenz posttraumatischer Fettembolien von 2% auf 0,3% sank (Haberland 1967). Weiterhin ergab eine kontrollierte Studie, durchgeführt an 31 Krankenhäusern Norddeutschlands, daß beim traumatischen Schock unter Zusatztherapie von Trasylol die Letalität von 12,5 auf 11,6 gesenkt werden konnte (Schneider 1976). Als wichtig erwies sich, daß Trasylol seine größte Effizienz aufweist, wenn es möglichst früh nach dem Trauma gegeben wird (Schneider, Schnells 1976) (Smith 1975). Die Letalität nach Kopfverletzungen sank unter Trasylol-Therapie von 12,0% auf 10,5% (p  0,05%).

In unserer Arbeit können folgende Wirkungen des Trasylols beobachtet werden:

1) Abfall des Lactatspiegels von 5,88 auf 4,55 mMol/l
2) Anstieg von Fructose-1.6-diphosphat von 77 auf 84,6 nMol/g
3) Anstieg von GAP von 3,0 auf 9,2 nMol/g
4) Anstieg der Atemfrequenz von 88 auf 100 Atemzüge/min

5) $pO_2$ korr. erhöhte sich von 57,2 auf 65,7

6) $SO_2$ Anstieg von 74,1 auf 81,1

7) Hb-Abfall von 13,2 auf 12,85

Hk-Abfall von 42,6 auf 40,0

Die aktive Hyperventilation der traumatisierten Tiere dürfte als ein Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung eines normalen Liquor-$p_H$ aufzufassen sein. Auf welche Weise das liquorgängige Trasylol zu einer Atemfrequenzerhöhung führt, kann nur spekuliert werden. Denkbar ist aber ein dadurch ausgelöster $pO_2$-Anstieg von 57,2 auf 65,7. Ein wichtiges Ergebnis, wenn man bedenkt, daß der Hirnstoffwechsel bei einem $pO_2$ unter 60 mmHg sich auf anaerobe Glykolyse umzustellen beginnt. Möglicherweise ist so auch der Abfall des Lactatspiegels im Hirngewebe zu erklären, weil durch die bessere $O_2$-Versorgung die aerobe Glykolyse auch in kontusionierten Bezirken noch eher gewährleistet ist.

Wahrscheinlich wirkt hier das Trasylol aber auch über seinen zirkulationsbeschleunigenden Effekt und über eine Verbesserung der kapillären Transportfunktion. In dem Sinne kann man auch die erhöhten Fructose-1.6-diphosphat- und GAP-Werte erklären, die für einen erhöhten Glucoseumsatz im Emden-Meyerhof-Abbau gegenüber der Kontrollgruppe der nicht therapierten Tiere sprechen.

Die erhöhte $0_2$-Sättigung wird nicht nur durch den Hämoglobin- und Hämatokrit-Abfall erklärbar, sondern folgt teilweise aus dem erhöhten $pO_2$-Wert. Die mittlere Hämoglobinkonzentration im Einzelerythrozyten steigt trotz Hämoglobinabfalls von 31,0 auf 32,1 an. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es schwierig ist die einzelnen Wirkungen des Trasylols bestimmten Ergebnissen unserer Arbeit zuzumessen. Positiv zu bewerten ist der starke Abfall des Lactatspiegels im Hirngewebe, der von vielen Autoren als wichtiger Gradmesser einer Hirnschädigung angesehen wird. Überraschend war für uns die Erhöhung der Atemfrequenz von 88 auf 100 Atemzüge/min mit den positiven Folgen der besseren Sauerstoffversorgung.

5) Complamin-Therapie nach Schädel-Hirn-Trauma

Xantinol-nicotinat (Complamin$^R$) hat sich bis heute in der Therapie des Schädel-Hirn-Traumas nicht allgemein durchsetzen können, obwohl es sich durch seine Wirkungsweisen zur Behandlung anbietet. So schreibt man heute dem Xantinol-nicotinat folgende Wirkungen zu:

1) Senkung des peripheren Widerstandes und Mobilisierung von Reservekapillaren ("Eröffnung der Endstrombahn")

2) Senkung der Blutlipidwerte und daraus folgender verbesserter $0_2$-Abgabe an die Gewebe

3) Erhöhung des kardialen Schlag- und Minutenvolumens
4) Vermehrte Energieanreicherung in Erythrozyten und Gehirn in Form von ATP
5) Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes

Hauptindikation für Complamin sind heute periphere Durchblutungsstörungen und chronische cerebrale Funktionsstörungen (M. Meniere, Sehstörungen infolge Retinopathie usw.).
Bezüglich der Beurteilung des pharmakologischen Effekts von Xantinol-nicotinat auf den cerebral-blood-flow (CBF) bestehen Unsicherheiten und teilweise sich widersprechende Ergebnisse in der Literatur. Nach Gottstein und Herrmann bewirkt Xantinol-nicotinat eine starke Steigerung der Durchblutung im Kopfbereich (Gottstein 1962, Herrmann 1967), und nach Reulen ist das Schädel-Hirn-Trauma durch Xantinol-nicotinat günstig zu beeinflussen. Diese positiven Effekte des Xantinol-nicotinats beruhen wahrscheinlich auf der Verbesserung der Herzleistung, vermehrtem Blutangebot und auf den fibrinolytischen Eigenschaften des Medikaments. Der vasodilatatorische Effekt wird im Hirngefäßsystem wohl nicht zum Tragen kommen, da die Reizschwelle dort um das Mehrfache höher liegt als in anderen Gefäßterritorien. Außerdem nimmt man an, daß es durch

Vasodilatatoren beim SHT nur zur Weitstellung des noch gesunden Gefäßsystems kommt, welches den ohnehin minderdurchbluteten kontusionierten Bezirken zusätzlich Blut entzieht (Inverse Steal Effekt), also ein Effekt, der gar nicht angestrebt werden sollte. Erhöhte Blutlipidwerte können (du Ruisseau 1966) durch Xantinol-nicotinat zuverlässig gesenkt werden. Über die prognostische Wertigkeit beim SHT und dessen Beeinflussung durch eine kombinierte Trasylol-Complamin-Therapie wurde 1972 aus Tübingen berichtet (Stolz, Heller, Oldenkott 1972).

Weiterhin vermag Xantinol-nicotinat den Glucose-Transfer ins Gehirn der Ratte um 22% zu steigern bei gleichzeitiger Erhöhung der energiereichen Adenin- und Pyridinnucleotide (Brenner 1972) . Eine erhöhte Metabolisierungsrate von Glucose im Embden-Meyerhof-Abbau könnte die Erklärung dafür sein.
Auch im Erythrozyten konnte ein erhöhter ATP-Gehalt nach Xantinol-nicotinat-Therapie konstatiert werden, was die Verformbarkeit und damit auch die Fließeigenschaften der Erythrozyten positiv beeinflußt.
In unserer Arbeit konnten folgende Wirkungen des Complamins beobachtet werden:

1) Erhöhung des Fructose-1.6-diphosphats von 77 auf 85,7 nMol/g
2) Erhöhung des DAP von 51,5 auf 78,4 nMol/g
3) Erhöhung des GAP von 3,0 auf 4,5 nMol/g

4) Erniedrigung des Lactatspiegels von 5,9 auf 5,6 nMol/g

5) Anstieg der Herzfrequenz von 189 auf 199 Schläge/min

6) Abfall des $pO_2$ korr. von 44,5 auf 43,6

7) Abfall des ges. $CO_2$ von 24,5 auf 22,7

8) Abfall der BB von 45,1 auf 43,1

9) Abfall des BE von -2,9 auf -5,1

Die erhöhten Kohlenhydratstoffwechselparameter im Hirngewebe der Meerschweinchen müßten nach den Ergebnissen Brenners mit der Ganztierautoradiographie auf den erhöhten aktiven Glucosedurchsatz durch die Blut-Hirn-Schranke unter Complamin-Therapie zurückzuführen sein. Allerdings war bei uns kein signifikant erhöhter ATP-Spiegel feststellbar, was aber nach der Atkinson-Formel (siehe Dissertation Gerhard Meyer) noch keinen Widerspruch bedeutet. Unser signifikant erniedrigt gefundener Lactat-Wert wäre ebenfalls über eine stimulierte NADH-Synthese erklärbar, wobei die Oxydation des Lactats zu Pyruvat und die anschließende Einschleusung in den Citronensäurezyklus verstärkt wird (Brenner 1970). Die Messung des Pyruvatspiegels wäre hier günstig gewesen, hätte aber zu einer zu großen Anzahl von Versuchstieren geführt. Ein durchaus positives Ergebnis zeigte die Complamin-Therapie in ihrer Erhöhung der Herzfrequenz von 189 auf 199 Schläge/min. Die nicht traumatisierten Tiere hatten eine Schlagfrequenz von 202. Die Herzfrequenz konnte also unter Xantinol-nicotinat annähernd konstant gehalten werden.

In der Blutgasanalyse zeigte sich, daß Xantinol-nicotinat nicht geeignet ist, die metabolische Azidose nach einem SHT aufzufangen. BB, BE und Akt. Bikarbonat zeigten gegenüber den nicht behandelten Meerschweinchen sogar einen zusätzlichen Abfall. Auch der $p_H$-Wert sank, allerdings nicht signifikant, auf 7,35 ab.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels im Gehirn des Meerschweinchens auf eine Funktionsverbesserung des Energiestoffwechsels schließen lassen. Der Säure-Basen-Haushalt bedarf noch einer weiteren Klärung.

## E) Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Einfluß von Xantinol-nicotinat (Complamin$^{R}$) und Aprotinin (Trasylol$^{R}$) auf das standardisierte Schädel-Hirn-Trauma experimentell untersucht.

Die Meerschweinchen wurden nach dem Trauma 24 Std. mit Aprotinin therapiert, eine andere Gruppe wurde mit Xantinol-nicotinat behandelt. Als Referenzgruppe diente eine aus traumatisierten aber nicht behandelten Tieren bestehende Gruppe.
Nach 24 Std. Wirkzeit wurden die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels im Hirngewebe gemessen: Fructose-1.6.-diphosphat, Lactat, Glucose, Dihydroxyacetonphosphat, Glycerinaldehyd-3-phosphat und zusätzlich ATP. Außerdem wurde durch Herzpunktion Ventrikelblut zur Blutgasanalyse gewonnen und nach dem Heisler-Schorer-Schema ausgewertet.

Durch beide Medikamente konnte eine Erhöhung von Fructose-1.6-diphosphar, DAP und GAP sowie eine Senkung des Lactatspiegels im Hirngewebe bewirkt werden. Auffallend war eine Atemfrequenzerhöhung mit nachfolgender besserer Sauerstoffversorgung in der Apotiningruppe. In der Complamin-Gruppe imponierte die Verbesserung der Herzleistung.
Die metabolische Azidose nach einem Schädel-Hirn-Trauma konnte durch Xantinol-nicotinat nicht aufgehalten werden.

Anhang

Mein Dank für die wissenschaftliche Anleitung während dieser Arbeit gilt meinen Referenten Herrn Prof. Dr. W. Heller und Herrn Prof. Dr. J. Hausdörfer, der während dieser Arbeit Leiter der Anästhesiologie der Medizinischen Hochschule Hannover wurde.
Die statistische Auswertung wurde dankenswerterweise von Herrn Schubring vom EDV-Zentrum der Universität Tübingen betreut.
Dank sagen möchte ich auch den Damen im chirurgischen Labor, die die große Anzahl von Blutgasanalysen für uns erstellt haben.
Ein herzliches Dankeschön Herrn Wurster, dem Pfleger des Tierstalles der Universität, der uns stets unermüdlich geholfen hat.

Die Diskussion über Sinn und Unsinn von Tierversuchen ist publizistisch noch in vollem Gange und nicht nur deshalb soll an dieser Stelle etwas dazu gesagt sein. Es ist uns wahrhaft schwergefallen, diese besonders von Kindern geschätzten Haustiere auf so grausame Art und Weise als "Experimentiergut zu gebrauchen". Es ist leider (oder besser: Gott sei Dank?) nicht möglich zu wissen, was die Tiere trotz Narkotika während des Versuches mitmachen müssen. Es ist aber erstaunlich, wie schnell man sich nach

kurzer Zeit an den Anblick von niedersausenden Bolzen, zertrümmerten Gehirnen und abgeschnittenen Schädeln gewöhnt. Was beim Studium der Literatur zu dieser Arbeit auffiel, ist eine starke Diskrepanz in der Anzahl von Medikamentenversuchen an Tieren verglichen mit wirklich weiterführenden nicht nur empirischen Grundlagenarbeiten.

Auer, L.: Beitrag zur Pathophysiologie des posttraumatischen Hirnödems. Wien, klin. Wochenschr. 87/17, 556 (1975)

Baethmann, A.: Die Störung des Kationentransports beim Hirnödem. Dissertation München 1968

Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse Thieme 1974

Brenner, G.: Die Einwirkung von Xantinol-nicotinat auf den Stoffwechsel des Gehirns. Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 22, Nr. 4 (1972)

Brenner, G.: Beeinflußbarkeit des ATP-Gehalts menschlicher Erythrozyten und tierischer Erythrozyten in vivo und in vitro durch Xantinol-nicotinat Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 23, Nr. 4 (1973)

Brindle, G.F.: Special problems of patients with head injuries. In: Progress in Anaesthesia, Proceedings of the 4th World congress of Anaesthesia London 1968, hsg. von Boulton, T.B., Amsterdam: Excerpta Medica Found 1970

Cold, G.: Ventricular Fluid Lactate, Pyruvate, Bicarbonate and $p_H$ in unconscious brain injured patients subjected to controlles ventilation Acta Neurol. Scand. 52, 187 - 195 (1975)

Crockard, H.A.: Serial CSF Lactate/Pyruvate values as a guide to prognosis in head injury coma. Cerebral blood flow and intracranial pressure. Proc. 5th int. Symp. Roma - Siena 1971, part 2 Europ. Neurol. 8, 151 (1972)

Davis, H.: Action of Aprotinin on the survival of adult cerebellar neurons in organ culture
Acta neuropath. (Berl.) 32, 359 - 362 (1975)

Faupel, G.: Dexamethason bei schweren Schädel-Hirn-Traumen
Akt. Traumatol. Bd. 8, 265 - 281 (1978)

Feindel, W.: Blood flow through organs and tissues
hrsg. Bain, W.H., Harper, A.M. Livingstone
Edinburgh 1968

Fierlbeck, G.: Das Verhalten von Stoffwechselparametern im Gehirngewebe, vor und nach Applikation eines isolierten Schädel-Hirn-Traumas und seiner Therapie mit Dexamethason
Dissertation Tübingen 1980

Flenker, H.: Neue Aspekte der Trasylol Therapie
Bd. 7, 73 (1975)

Florez, G.: Changes in Serum and Cerebrospinal fluid enzyme activity after head injury
Acta Neurochir. 35, 3-13 (1976)

Gänshirt, H., Lübbers, D.: Physiologie der Hirndurchblutung
Der Hirnkreislauf Thieme 1972

Girke, W.: Pathophysiologie und Therapie des Hirnödems
Med. Klin. 69 (1974), 1 - 11

Gobiet, W.: Intensivtherapie nach Schädel-Hirn-Trauma
Springer 1979

Gobiet, W.: Intensivtherapie nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma
Sonderdruck Deutsches Ärzteblatt
74. Jahrgang/Heft 7 S. 437, 1977 Köln

Gottstein, U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen. Einzeldarstellungen aus der theoret. und klin. Medizin. Bd. 15 Hüthig Heidelberg 1962

Gross, R.G.: in: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie Band 1 Schattauer Verlag Stuttgart 1966

Haberland, G.L.: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie Bd. 3 Schattauer Verlag Stuttgart 1969

Haberland, G.L.: Trasylol, ein Proteinaseninhibitor bei chirurgischen und internen Indikationen Med. Welt 18, 1367 (1967)

Haberland, G.L.: Trasylol in der Schocktherapie, Wirkung und Interpretation Med. Welt 23 (N.F.): 1049 - 1056 (1972)

Hartmann, A.: Die Wirkung von Furosemid und Dexamethason auf den Liquordruck beim Hirntumor Med. Welt 27 (N.F.): 884 - 886 (1976)

Hausdörfer, J.: Zum Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels im Schock nach experimentellem Schädel-Hirn-Trauma Med. Welt 26/2, 75 - 79 (1975)

Hausdörfer, J.: Zur medikamentösen Beeinflussung der Sauerstoffutilisation und metabolischen Azidose im Schock nach Schädel-Hirn-Trauma Med. Welt 25/19, 865 (1974)

Hausdörfer, J.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen der akuten Auswirkung isolierter Schädel-Hirn-Traumen unter besonderer Berücksichtigung metabolischer und enzymologischer Veränderungen. Habilitationsschrift Tübingen 1975

Heisler, N., Schorer, R.: Eine graphische Darstellungsweise des Säure-Basen-Haushalts zur quantitativen Therapie seiner Störungen
Anaesthesist 19, 93 (1970)

Heller, W.: Zur Pathobiochemie des traumatischen Schocks unter besonderer Berücksichtigung des isolierten und kombinierten Schädel-Hirn-Traumas
Wiss. Information Fresenius
2. Ebinger Anaesthesie Symposium 14.4.1973

Heppner, F.: Die Behandlung des traumatischen Hirnödems
Wiener medizinische Wochenschrift 8/9, 105 (1976)

Herrmann, E.: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung
Hrsg. von E. Betz, Wüllenweber, Banaschewski
München 1969, S. 164 - 171

Hoyer, S.: CBF and Metabolism in patients with acute brain injury with regard to autoregulation
Cerebral blood flow and intracranial pressure
Proc. 5th int. Symp., Roma - Siena 1971, part 2
Europ. Neurol. 8, 174 - 180 (1972)

Klatzko, I.: Pathophysiology of brain edema: pathological aspects. In: Advances in Neurosurgery, hrsg. von Schürmann, K., Brock, M., Reulen, H.J., Voth, D., Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1973

Koos, W.Th.: Die Bedeutung von Proteinasen-Inhibitoren für die Behandlung von Schädel-Hirn-Verletzungen
Acta chir. Austriaca 4 No. 1, 2-8 (1972)

Kurze, T.: Proc. Conf. head Injury pp. 254 - 259
Lippincott, Philadelphia 1966

Lassen, N.A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in: man. Physiol. Rev. 39, 183 - 238 (1959)

Lewis, D.H.: in: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie vol. 5, S. 183 Schattauer Verlag Stuttgart 1972

Metzel, E.: Changes of oxygen pressure, acid base balance, metabolites and electrolytes in cerebrospinal fluid and blood after cerebral injury Acta Neurochirurgica 25, 177 - 188 (1971)

Müke, R.: Prophylaxe und Therapie des nicht unfallbedingten Hirnödems. Internist. prax. 15, 155 (1975)

Müller, E.: Zirkulationsbeschleunigung durch Trasylol Langenbecks Arch. Chir. 325, 1216 (1969)

Nisch, G.: Hirnödem-Prophylaxe und dehydrierende Therapie beim akuten Schädel-Hirn-Trauma Zentralbl. für Chir. 100, 769 - 774 (1975)

Osterholm, J.L.: Experimental effects of free serotonine on the brain and its relation to brain injury. J. Neurosurg. 31, 408 (1969)

Palleske, H.: Verlaufsuntersuchungen über Veränderungen des Elektrolyt- und Wassergehalts des Gehirns im experimentellen Hirnödem und deren therapeutische Beeinflußbarkeit durch Dexamethason Zentralbl. Neurochirurg. Band 31, Heft 1/2 31 (1970)

Reulen, H.J.: Die Beeinflussung des experimentellen traumatischen Hirnödems bei der Ratte mit einer Nicotinsäuretheophyllin-Verbindung Zeitschrift f.d.ges. exper. Medizin 138, 246 (1964)

Sachs, L.: Angewandte Statistik 4. Auflage Springer Verlag 1973

Schneider, B.: Ergebnisse einer Feldstudie über den therapeutischen Wert von Aprotinin beim traumatischen Schock
Arzneim. Forsch. 26, (8) 1606 - 1610 (1976)

Schneider ,B.: Feldstudie über den therapeutischen Wert von Trasylol beim traumatischen Schock
Chirurg 47, (4) 185 (1976)

Seitz, H.D.: Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel und zur Hirndurchblutung beim Schädel-Hirn-Trauma
Neurochirurgia 6, 201 - 209 (1972)

Smith, J.A.R.: Steroid and protease inhibition in refractory shock
British J. of Surg. 62, (2), 164 (1975)

Stolz, Ch.: Zur Intensivpflege des Schädel-Hirn-Traumas unter Berücksichtigung biochemischer Parameter
Sonderabdruck aus Hefte zu Unfallheilkunde, Heft 111 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

Wallis, W.A.: Methoden der Statistik 2. Auflage Rudolf Haufe Verlag Freiburg 1962

Weber, E.: Grundlagen der biologischen Statistik 6. Auflage Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1967

Zimmermann, W.E.: Hypoxie und Gewebsstoffwechsel
Anaesthesist 13/4, 122 - 127 (1964)

Lebenslauf Gerhard Enßlin

geb. am 30.7.49 in Randerath Kreis Heinsberg als Sohn von
Nanni Enßlin und Dr. Kurt Enßlin
Einschulung 1956
Abitur 1968 im Städt. Neusprachlichen Gymnasium Erkelenz

Chemie
1968 SS Beginn des Chemiestudiums in TÜbingen
1971 im April Vordiplom
1974 im Juli mündliche Hauptdiplomprüfung
September 1974 bis Oktober 1975 Diplomarbeit in Chemie bei
Prof. Dr. Voelter mit dem Thema:
" Synthesen und Strukturuntersuchungen neuer Analoga des
Thyreotropen Releasing Hormone ( TRH ) "

Medizin
1973 SS Immatrikulation in Medizin in Tübingen
1975 SS Physikum
1976 und 1978 1. und 2. Staatsexamen in Tübingen
1980 am 10. April 3. Staatsexamen
Doktorarbeit bei Prof. Dr. Hausdörfer ( Anaesthesiologie )
mit dem Thema: " Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels unter
besonderer Berücksichtigung von Lactat nach isoliertem Schädel -
Hirn - Trauma unter der Therapie von Aprotinin (Trasylol$^{R}$) und
Xantinolnicotinat (Complamin$^{R}$)

Praktische Erfahrung
von 1975 - 1980 Arbeit als Diensthabender in der Blutzentrale
Tübingen bei Prof. Dr. Schneider
Praktisches Jahr in der Städt. Klinik Stuttgart Bad Canstatt
Famulatur beim praktischen Arzt und beim Augenarzt
Nachtwachen in der Kinderklinik und der chirurgischen Wachstation